

GHID PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CANCERULUI TIROIDIAN DIFERENȚIAT DERIVAT DIN EPITELIUL FOLICULAR

DEFINIȚIE ȘI GENERALITĂȚI

Cancerle tiroidiene au genetică, histogeneză și evoluție diferită impunând protocoale și consensuri de management specifice.

Cancerle tiroidiene reprezintă aproximativ 1% dintre tumorile maligne și 5% dintre nodulii tiroidieni. Tendința actuală a evoluției prevalenței și incidenței cancerelor tiroidiene este aceea de creștere permanentă.

CUPRINS:

Ghidul de consens adaptat pentru România va urmări următoarele obiective diagnostice și terapeutice (în conformitate cu Consensul European 2006):

- A. diagnosticul prechirurgical al nodulilor tiroidieni
- B. tratamentul chirurgical
- C. încadrarea cazului în sistemul TNM și/sau în alte clasificări cu caracter prognostic
- D. administrarea de iod radioactiv după tratamentul chirurgical
- E. urmărirea cazului: determinarea tiroglobulinei, a anticorpilor antitiroglobulină și ultrasonografia cervicală (pentru recidive locale și metastaze ganglionare)
- F. protocoale de urmărire pe termen lung și pe termen scurt
- G. Tratamentul recidivelor locale, regionale și a metastazelor la distanță.

A. Diagnosticul prechirurgical al nodulilor tiroidieni maligni

Evaluarea prechirurgicală a nodulilor tiroidieni este primul pas în managementul oricărui cancer tiroidian. În funcție de metoda de detecție utilizată prevalența nodulilor tiroidieni este de 30-50% din populație. Circa 5% din nodulii tiroidieni nefuncționali sunt carcinomatoși.

Criterii de diagnostic pozitiv a carcinomului tiroidian diferențiat (din epiteliul folicular):

1. Clinică

Date anamnestice și clinice care sugerează malignitatea sunt: istoric familial de cancer tiroidian, expunerea la iradiere externă în copilărie, evoluție rapidă, consistența dură și margini neregulate, prezența adenopatiei ipsilaterale, îngroșarea vocii, fixarea nodulului la structurile adiacente.

Nu există diferențe semnificative în ceea ce privește riscul de malignitate între nodulii hipofuncționali solitari și cei din gușile polinodulare.

2. Analize sangvine: Tireotrop (TSH) seric, tiroxina (T4) și/sau tiroxina liberă (FT4), triiodotironina (T3) și/sau triiodotironina liberă (FT3): stabilesc diagnosticul de eutiroidie, hipo - sau hipertiroidie și permit detectarea și excluderea din procedura de diagnostic a malignității a nodulilor hiperfuncționali.

Nu este utilă determinarea preoperatorie tireoglobulinei serice.

3. Ecografia tiroidiană trebuie aplicată în toate cazurile în care un nodul tiroidian este descoperit la palpare. Există și noduli nepalpabili sau decelați incidental cu ocazia unor examinări ale zonei cervicale practicate pentru alte obiective.

Criterii ecografice sugestive de malignitate sunt: hipoecogenitatea nodulului, absența haloului periferic, margini neregulate, vascularizație intrinsecă abundentă, microcalcificări, adenopatie regională.

Examinarea atentă ultrasonografică a grupelor ganglionare se impune dat fiind faptul că 50% dintre cancerelor papilare au metastaze ganglionare la momentul diagnosticului.

4. Scintigrafia tiroidiană cu trăsori iodați are în prezent indicații limitate.

Se indică numai la pacienți cu TSH supresat, pentru a preciza hiperfuncționalitatea unor noduli tiroidieni ("calzi"), care de regulă exclude caracterul malign al acestor noduli. Este indicată de asemenea în acele guși plurinodulare în care nivelul TSH seric este supresat (mult scăzut), deoarece indică zonele cu noduli hiperfuncționali ("calzi"). Carcinomul tiroidian se detectează de regulă în nodulii necaptanți de trăsori iodați (noduli "reci").

5. Citologia tiroidei prin puncție-biopsie cu ac subțire (FNAB= fine needle aspiration biopsy) a nodulilor tiroidieni este explorarea standard pentru diagnosticul citologic al cancerului tiroidian.

FNAB se va aplica:

- în toți nodulii solitari care depășesc 1 cm diametru (macronoduli), cu excepția celor care s-au dovedit a fi hiperfuncționali (TSH supresat sau scintigrafic)
- în nodulul dominant al gușilor plurinodulare (dacă este "rece") și în nodulii suspecti de malignitate
- în acei micronoduli ≤ 1 cm care au elemente de malignitate definite prin istoric de iradiere cervicală sau ecografie sugestivă (micronodulii tiroidieni au risc redus de morbiditate chiar dacă sunt maligni).

Acuratețea investigației depinde de cantitatea recoltării și experiența citologului. Când aspectul FNAB este pozitiv pentru malignitate se va practica tiroidectomie totală sau cvasitotală.

În alte cazuri examenul citologic este incert, de suspiciune, de exemplu hiperplazie de celule foliculare. Aceasta implică determinarea TSH seric pentru a exclude un țesut hiperfuncțional dacă TSHul este supresat. Nu există un marker imunohistochimic de malignitate pentru carcinomul folicular, și nici pentru alte variante de carcinom derivate din epiteliul folicular tiroidian. De aceea, în caz de suspiciune, se recomandă o perioadă de expectativă minimă și un examen histopatologic pe piese prelevate prin lobectomie pentru noduli solitari suspecti, și tiroidectomie subtotală pentru guși plurinodulare suspecte de malignitate (Fig. 1.)

Uneori FNAB nu poate da nici un rezultat, deoarece materialul prelevat este inadecvat pentru o citologie corectă, ceea ce implică repetarea puncției.

FNAB se efectuează și în ganglionii limfatici regionali identificați ecografic. Dacă sunt accesibili puncției, aceasta se practică și în plus se dozează tiroglobulina în lichidul rezultat din spălarea acului cu care s-a efectuat puncția. Prezența tiroglobulinei indică prezența de celule cu origine tiroidiană, deci metastaze ganglionare.

Pentru unitățile sanitare care nu dispun de abilitățile necesare evaluării citologice a nodulilor tiroidieni, se recomandă trimiterea pacienților cu noduli suspecti centrelor de endocrinologie nominalizate în programul național pentru profilaxia bolilor endocrine, care au experiență în domeniu.

6. Imagistica prin tomografie computerizată (CT) cervicală, rezonanță magnetică nucleară (RMN), tomografie cu emisie de pozitroni (PET scan) nu sunt indicate ca proceduri de rutină. Sunt utile în carcinoamele cu extensie extratiroidiană, cu evoluție agresivă locală sau suspiciunea de metastaze la distanță.

7. Laringo-traheoscopia și endoscopia esofagiană nu sunt indicate ca proceduri de rutină. Sunt utile în carcinoamele agresive cu invazie extratiroidiană.

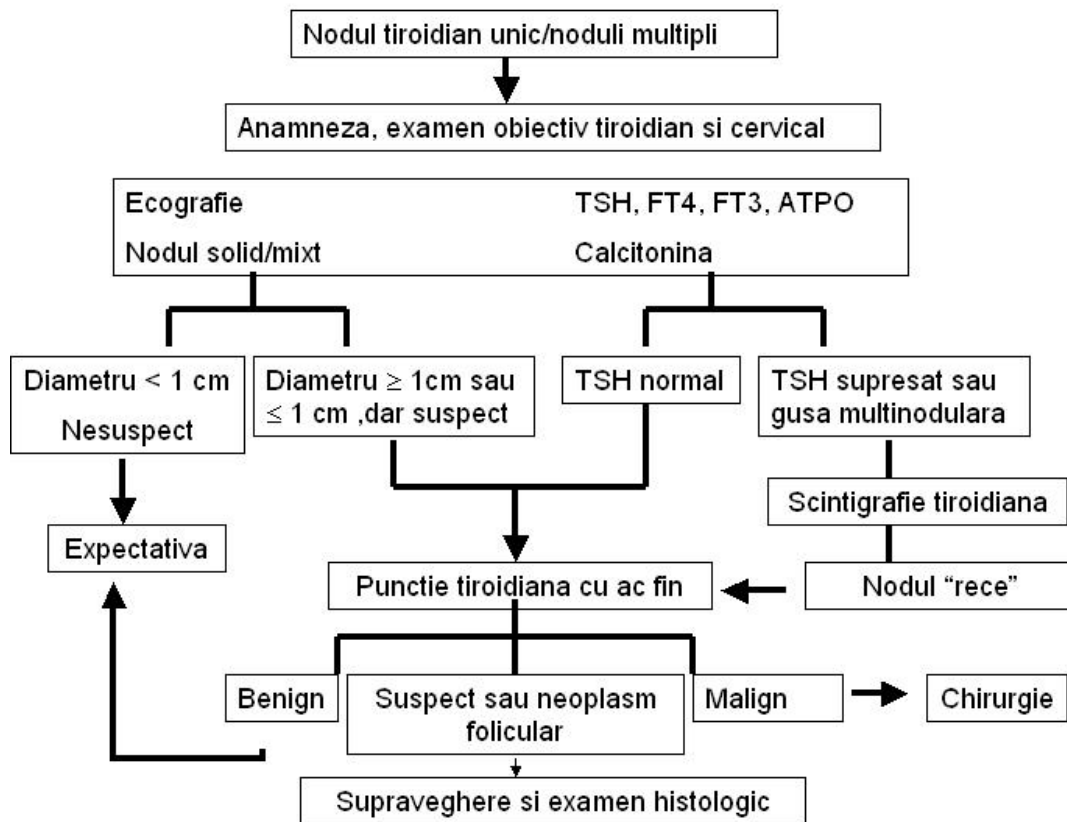
8. Radiologia convențională, în primul rând pulmonară sau osoasă poate localiza metastazele la distanță.

Dacă s-au făcut explorări imagistice folosind substanțe de contrast iodate, toate explorările scintigrafice și tratamentul cu radioiod trebuie amânate pentru 3 luni.

9. Histologia nodulului tiroidian prelevat chirurgical este standardul de aur al diagnosticului pozitiv de carcinom tiroidian originar din epiteliul folicular tiroidian, fie carcinom diferențiat (papilar sau folicular, 2 tipuri cu biologie tumorală diferită), fie carcinom nediferențiat tiroidian (anaplastic).

Tot histologia este standardul de aur pentru diagnosticul diferențial cu adenoamele tiroidiene benigne sau cu alte tipuri de tumori maligne: carcinomul medular tiroidian, cu limfoamele tiroidiene, etc. Pentru unele leziuni maligne primare tiroidiene, dar nu pentru carcinoamele tiroidiene diferențiate, există markeri imunohistochimici specifici (de exemplu pentru limfoame).

Fig. 1. ALGORITM DE DEPISTARE A NODULILOR TIROIDIENI MALIGNI



Criterii pentru diagnosticul diferențial:

1. Calcitonina serică crescută este un marker seric pentru carcinomul medular tiroidian (CMT). Concentrații înalte pot apare și în alte câteva circumstanțe: insuficiența renală cronică, hipergastrinemia, alte tumori neuroendocrine.

Aplicarea de rutină a determinării calcitoninei la toți nodulii tiroidieni poate descoperi un CMT la 1/200-1/300 din nodulii tiroidieni.

2. Anticorpii antiperoxidază tiroidiană (ATPO) sunt utili pentru diagnosticul de tiroidită, dar nu certifică natura nodulului tiroidian.

Diagnosticul pozitiv devine de certitudine după efectuarea examenului histopatologic. El va preciza stadializarea carcinoamelor tiroidiene, pe baza criteriilor TNM editia 6 (vezi Tabelul 1.)

Tabel 1. Clasificarea TNM a carcinomului tiroidian al epiteliului follicular (ediția 6)

a 6-a ediție

T0-fără semne ale tumorii primare

T1-tumoră cu diametrul cel mai mare ≤ 2 cm, limitată la tiroidă

(în plus la ediția a 6-a : T1a tumora ≤ 1cm, T1b tumora mai mare de 1cm, dar mai mică de 2 cm)

T2-tumoră cu diametrul cel mai mare peste 2 cm, dar nu mai mare de 4 cm, limitată la tiroidă

T3-tumoră cu diametrul cel mai mare peste 4 cm, limitată la tiroidă sau orice tumoră cu extensie minima extratiroidiană (e.g. extensie în muschiul sternocleidomastoidian sau în țesuturile moi peritiroidiene)

T4-exclus

T4a-tumoră de orice dimensiune extinsă dincolo de capsula tiroidiană, invadând țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul sau nervul laringeal recurent

T4b-tumoră invadând fascia prevertebrală sau cuprinzând artera carotidă sau vasele mediastinale. Toate carcinoamele anaplazice sunt considerate tumori T4

T4a-carcinom anaplazic intratiroidian- rezecabil chirurgical

T4b-carcinom anaplazic extratiroidian-nerezabil chirurgical

Nodulii regionali sunt nodulii din compartimentul central, cervicali laterali și cei din mediastinul superior.

Nx- nodulii limfatici nu pot fi evaluați

N0-fără metastaze în nodulii limfatici

N1-metastaze în nodulii limfatici regionalie

N1a-metastaze la nivelul VI (nodulii limfatici pretraheali, paratraheali și prelaringeeni/Delphian)

N1b- metastaze în nodulul/nodulii cervicali bilateral, mijlocii sau controlateral sau nodulii din mediastinul superior

Metastazele la distanță

Mx-metastazele la distanță nu pot fi evaluate

M0-fara metastaze la distanță

M1-cu metastaze la distanță

Gruparea pe stadii este recomandată pentru carcinoamele papilare, foliculare, medulare sau nediferențiate (anaplazice)

		Papilar sau folicular sub 45 de ani	
Stadiul I	orice T	orice N	M0
Stadiul II	orice T	orice N	M1
		Papilar sau folicular ≥ 45 ani	
Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III cuprinde tumori cu extensie extratiroidiană minimă.			
Stadiul III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Stadiul IVA include tumori de orice dimensiune extinse dincolo de capsula tiroidiană invadând țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul sau nervul laringian recurent. Stadiul IVB include tumori care au invadat fascia prevertebrală, artera carotidă sau vasele mediastinale. Stadiul IVC include tumori avansate cu metastaze la distanță.			
Stadiul IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Stadiul IVB	T4b	orice N	M0
Stadiul IVC	orice T	orice N	M1

Protocol de tratament

Obiective:

1. înlăturarea masei tumorale primare (terapia primară);
2. prevenirea recidivelor și metastazării (terapia supresivă a TSH);
3. terapie recidive / metastaze;
4. corectarea hipotiroidiei iatrogene.

Metode:

1. chirurgicale;
2. radioiodoterapia ablativă;
3. medicamentos: terapia supresivă cu levothyroxină.

1) Tratamentul chirurgical

A. Indicații:

Intervenția trebuie practică de o echipă de chirurghi cu experiență în patologia malignă a tiroidei.

În toate cazurile de cancer tiroidian se va practica de la început tiroidectomie totală sau subtotală.

Excepții: carcinoamele bine diferențiate cu diametrul < 1 cm unde se practică lobectomie.

La subiecții cu tumori mari, invazive, cu invazie peritiroidiană sau vasculară care nu au suferit de la început tiroidectomie totală se va interveni pentru totalizare pentru a permite un tratament eficient cu iod radioactiv.

Pentru carcinoamele cu diametru între 10-20 mm care nu au fost supuse tiroidectomiei totale, decizia pentru reintervenție se va lua de comun acord cu pacientul care va fi informat asupra raportului risc/beneficiu.

Disecția ganglionilor limfatici orientată asupra principalelor compartimente potențial invadate se va practica atunci când există date ecografice sau intraoperatorii de invazie.

Disecția ganglionară "în bloc" cu caracter profilactic are indicație controversată, dar permite o mai corectă stadializare a afecțiunii și orientarea terapiei ulterioare.

În rarele cazuri de invazie locală masivă, strategia chirurgicală variază de la traheostomie la proceduri complexe laringotraheale și esofagiene, funcție de starea bolnavului.

Copiilor și adolescenților li se aplică același plan terapeutic chirurgical.

B. Complicațiile tratamentului chirurgical pentru cancerul tiroidian

1. Pareza nervului laringian are o incidență de 2% funcție de experiența chirurgului și gradul extensiei locale. Pareza unilaterală sau bilaterală de recurent reduce calitatea vieții prin modificarea vocii, dar poate beneficia de intervenții corectoare.
2. Hipoparatiroidismul. După tiroidectomia totală cu sau fără autotransplantarea paratiroidei, hipocalcemia apare în 1/3 din cazuri, dar persistă peste 3 luni la sub 2% din cazuri. Atunci când hipocalcemia o impune se va aplica suplimentare cu calciu și vitamina D.

C. Stadializarea postchirurgicală (vezi Tabelul 1)

Stadializarea postchirurgicală permite calcularea riscului de recurență, de mortalitate prin boală și planificarea ulterioară a tratamentului.

Stadializarea ține cont de vârsta subiectului, extensia locală și prezența metastazelor ganglionare sau la distanță.

Cea mai utilizată este stadializarea TNM a American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer TNM Staging System (anexa 1).

În raport cu această stadializare pacienții cu cancer tiroidian diferențiat se împart în trei grupe de risc în momentul tratamentului inițial:

- risc crescut : orice T3 sau T4 sau orice T, N1 sau orice M1.
- risc foarte scăzut T1 (≤ 1 cm)NoMo, fără extensie extracapsulară
- risc scăzut T1 (>1 cm)NoMo sau T2NoMo sau T1NoMo multifocal

În absența disecției ganglionilor limfatici, pacientul este notat Nx, iar înainte de operație Tx. Vârsta peste 45 ani este un factor de prognostic independent.

2) Ablatia cu iod radioactiv după tratamentul chirurgical

Scopul este distrugerea oricărui rest de țesut tiroidian post tiroidectomie prin administrare de iod radioactiv.

Indicații: Ablatia cu ^{131}I se aplică postoperator în funcție de grupa de risc în care se încadrează subiectul.

Grupul cu risc crescut:

- a) carcinom restant documentat (chirurgie incompletă)
- b) rezecție completă, dar risc mare pentru recidivă deoarece tumora s-a extins extracapsular (stadiul T3 sau T4) sau există metastaze ganglionare locoregionale;
- c) metastaze la distanță prezente.

Se administrează doze mari de iod 131 ($\geq 3,7$ GBq =100 mCi), după oprirea terapiei cu hormoni tiroidieni pe o perioadă lungă (TSH recombinant nu a fost aprobat pentru aceste situații) - recomandare tip A;

Grupul cu risc foarte mic: microcarcinoame (≤ 1 cm) unifocale, fără extensie extracapsulară și fără metastaze ganglionare (clasa T1 ≤ 1 cm N0M0), carcinoame rezecate complet, carcinoame cu histologie favorabilă.

Nu se administrează ^{131}I deoarece nu există beneficii - recomandare tip A;

Grupul cu risc scăzut: toți ceilalți pacienți. Spre exemplu: tiroidectomie incompletă, sau tiroidectomie fără disecție ganglionară, sau pacient tânăr (sub 18 ani), sau tumoră relativ mică (clasa T1 > 1 cm, T2, N0, M0), tumoră mică cu histologie nefavorabilă (carcinom papilar cu celule înalte, cu celule columnare, difuz sclerizant sau carcinom folicular larg invaziv sau slab diferențiat) sau carcinoame multifocale.

Nu există consens pentru aceste situații. Fiecare endocrinolog sau oncolog decide în funcție de situația clinică și experiența proprie, fie să administreze iod 131 (în doze mari: $\geq 3,7$ GBq sau mici 1,1 GBq $\equiv 30$ mCi, cu sau fără utilizarea rhTSH), fie să nu administreze.

Tehnica administrării iodului radioactiv

Decizia pentru administrare se va lua de către o echipă formată din endocrinolog și specialistul în medicină nucleară. Va exista o asistentă medicală specializată.

Pacientul va fi informat în detaliu (de preferință și în scris) asupra motivului administrării, efectelor secundare, procedurii, radioprotecției.

Recomandări pentru aplicarea procedurii de radioiodoterapie:

- se efectuează numai în spitale cu unități nucleare adecvat echipate. În prezent în Institut. Național de Endocrinologie București, Institut. Național de Oncologie București, Institut. de Oncologie Cluj Napoca.
- ablația eficientă se realizează numai cu condiția unei bune stimulări prin TSH. Nivelul TSH determinat înainte de ablație trebuie să fie ≥ 30 mUI/l
- creșterea TSH peste acest prag stabilit empiric se poate realiza pe mai multe căi:
 - întreruperea terapiei cu levotiroxină timp de 4-5 săptămâni
 - administrarea de rhTSH (tirotropinum alpha, recombinant), fără a se opri terapia cu levotiroxină. Pacientul va primi 0,9 mg rhTSH 2 zile consecutiv și va primi iod radioactiv la 24 ore după a doua injecție. Se recomandă de către EMEA (European Medicine Agency) pentru cancerele tiroidiene cu risc scăzut și la subiecții care nu tolerează oprirea tratamentului cu tiroxină
 - pacientul poate fi trecut de pe tratament cu levotiroxină pe triiodotironină, timp de 3 săptămâni, după care triiodotironina se oprește pentru 2 săptămâni. Această variantă va reduce durata și efectele hipotiroidiei (se poate realiza doar dacă centrele nominalizate mai sus fac un import propriu de triiodotironina).
- scintigrafia cu scop diagnostic (simplă sau a întregului corp) înainte de radioiodoterapie trebuie evitată și înlocuită cu efectuarea "scintigramei corp întregului corp" (whole body scan, WBS) la 3-5 zile după administrarea dozei de ^{131}I de ablație. WBS este utilă înainte de ablație – ^{131}I , cu scop diagnostic, dacă nu suntem siguri cât de completă a fost tiroidectomia; în acest caz vom folosi doze mici de ^{131}I respectiv 3,7 MBq $\equiv 100$ microCi pentru a nu produce un fenomen de umbrire ("stunning"). Resturi mari de țesut tiroidian impun reintervenția chirurgicală sau asocierea corticoterapiei pentru a evita tiroidita de iradiere.
- tiroglobulina (Tg) serică se va măsura imediat înainte de administrarea dozei de ablație ^{131}I în caz de întrerupere a tratamentului cu tiroxină sau în a treia zi după a doua administrare de rhTSH. Un nivel scăzut de Tg indică un prognostic favorabil.
- sarcina trebuie exclusă înainte de administrarea de ^{131}I
- dieta va avea un conținut cât mai redus de iod 3 săptămâni înainte de administrarea de iod radioactiv. Excesul de iod trebuie evitat. În caz de contaminare cu produse iodate (exemplu medii de contrast utilizate în imagistică) procedura se amână pentru 3 luni
- scintigrama de corp întreg efectuată la 3-5 zile după doza de ablație demonstrează o intervenție eficientă și ablație de succes dacă doza reținută este $< 2\%$ din cea administrată
- înainte de externarea pacientului se va măsura retenția de iod radioactiv și nivelul de radiații externe conform normelor de radioprotecție în vigoare
- pacientul va relua tratamentul substitutiv cu levotiroxină în a doua sau a treia zi de la administrarea ^{131}I .

Efecte secundare ale iodului radioactiv

Efecte precoce

- tiroidita de iradiere – glucocorticoizi
- grețuri, vărsături
- sialodena
- expunerea vezicii urinare la I131 poate fi redusă prin hidratare intensă
- hipospermia este tranzitorie la subiecții la care se anticipează multiple doze de I131 se propune crioprezervarea spermei sau concepția la 4 luni după ultima doză
- la femei concepția poate avea loc la minim 6 luni după ultima doză de I131. Există un risc puțin mai crescut de avort.

Efecte tardive

- la doze de I131 de peste 600 mCi este riscul de leucemie și cancer secundar
- la subiecții cu metastaze pulmonare tratamentul cu I131 poate induce fibroză.

3) Tratamentul de supresie pentru TSH

Rațiunea administrării este dublă: corecția hipotiroidismului și inhibiția creșterii celulelor tumorale dependentă de TSH prin reducerea $TSH \leq 0,1$ mUI/L. La subiecții considerați a fi în remisiune completă, supresia nu este necesară și poate fi înlocuită cu doze de substituție.

Levotiroxina (LT4) este medicamentul de elecție; nu se recomandă triiodotironina în tratamentul de lungă durată al cancerului tiroidian. Doza inițială de LT4 administrată trebuie să supreseze $TSH \leq 0,1$ mUI/L. Dozarea TSH se face la cel mult 3 luni după inițierea tratamentului supresiv și se ajustează cu 25 μ g/zi până la atingerea dozei supresive menționate, cu monitorizarea TSH seric la interval de 3 luni. Ulterior, controlul se face la 6-12 luni. Administrarea LT4 se face în doză de unică, dimineața, cu 30 minute înainte de micul dejun.

Tratamentul supresiv cu LT4 este obligatoriu în următoarele situații: celule canceroase persistente (indicate de tiroglobulina serică dozabilă, chiar dacă WBS este negativ); la subiecții cu risc înalt (supresia se menține 3-5 ani, chiar dacă sunt în remisie).

La subiecții cu risc scăzut doza supresivă se poate reduce la doza substitutivă cu menținerea TSH între 0,5-1 mUI/L.

Dat fiind riscul complicațiilor cardiace, tratamentul supresiv nu va putea fi aplicat la subiecții cu afectare cardiacă cunoscută.

La femeile gravide doza de LT4 se va adapta în funcție de nivelul TSH fiind menținut în jur de 0,1 mUI/L la femeile cu risc înalt de recurență și/sau boală persistentă.

4) Radioterapia prin iradiere externă supravoltată

Pentru zonele reziduale microscopice se administrează 50-60 Gy la nivelul gâtului și mediastinului superior (25-30 ședințe). În tumorile mari se pot administra inițial 5-10 Gy ca tratament inițial sau în recurențe de mari dimensiuni care nu captează iodul.

Radioterapia se mai poate administra pentru metastazele osoase sau cerebrale. Efecte secundare: risc de mielopatie de iradiere.

5) Chimioterapia citotoxică

Se adresează cazurilor care nu pot fi controlate prin metode anunțate anterior.

Chimioterapia citotoxică convențională nu are nici un rol în schemele uzuale de tratament ale cancerului tiroidian papilar sau folicular. În cancerelor progresive necontrolate de chirurgie și ^{131}I , se poate aplica, dar răspunsul este foarte slab. S-au administrat: doxorubicina sau asociația doxorubicină-cisplatină, dar cu rezultate modeste și fără prelungirea supraviețuirii.

Indicatori de eficiență a tratamentului.

1. Examenul clinic

2. Echografia cervicală

Examinarea fizică se face prin palparea sistematică a lanțurilor ganglionare. Identificarea ecografică a unui ganglion cu diametrul ≥ 5 mm sugerează puncția FNAB și detectarea tiroglobulinei în fluidul aspirat.

3. Tiroglobulina serică

Este un marker specific pentru prezența țesutului tiroidian.

Metoda de dozare optimă este IRMA (limita de sensibilitate $< 0,1$ ng/ml). Dozarea tiroglobulinei se poate practica sub stimulare cu TSH (după oprirea terapiei cu hormoni tiroidieni) sau în timpul supresiei/substituției cu tiroxină. Prezența anticorpilor anti Tg interferează dozarea, producând rezultate fals negative. Acești anticorpi anti Tg odată apăruiți dispar abia în 2-3 ani de la remisiunea completă a bolii.

La subiecții în remisiune totală (după tiroidectomie și radioiodoterapie) nivelul Tg trebuie să fie nedetectabil. Reaparitia Tg dozabile este semn de recidivă.

Tg serică rămâne detectabilă câteva luni după tiroidectomie sau radioiodoterapie. De aceea, Tg se determină cel mai devreme după 3 luni de la tiroidectomie și radioiodoterapie.

Managementul subiecților cu tiroglobulină prezentă și scintigramă cu ^{131}I negativă. Dacă nivelul Tg serice depășește un prag, se administrează o doză terapeutică de ^{131}I și se repetă WBS la 3-5 zile după administrare. Ulterior Tg serică poate rămâne detectabilă un timp lung, de câteva luni. În acest interval se pot folosi alte proceduri imagistice pentru a detecta resturi carcinomatoase persistente (de exemplu CT, RMN, PET-FDG).

Pacienții cu anticorpi anti Tg prezenți la care tiroglobulina nu este detectabilă vor fi monitorizați prin ecografie cervicală și doze diagnostice de iod radioactiv pentru WBS sau CT, RMN, PET-FDG pentru metastaze.

4. Scintigramei de corp întreg (WBS)

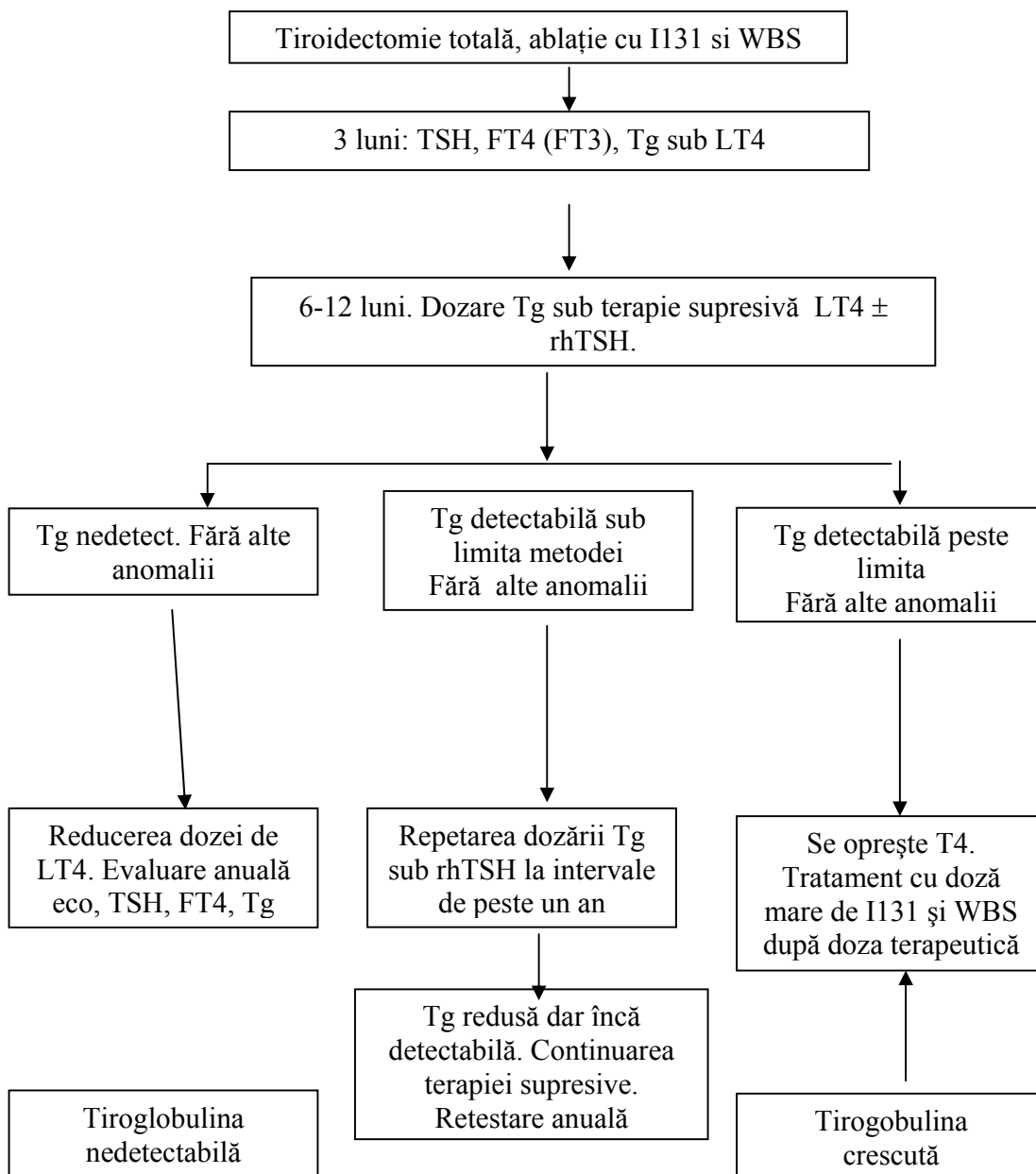
Se practică după administrarea de iod radioactiv la pacienți cu TSH crescut datorită opririi tratamentului cu hormoni tiroidieni sau datorită administrării de rhTSH (tirotropin alpha, recombinant). WBS se practică la 2-3 zile în condițiile unui nivel al TSH > 30 mUI/l și respectând o tehnică riguroasă de scanare.

Dozele mai mari de iod radioactiv au mai multe șanse de a detecta recidivele sau metastazele. Pacienți cu boală reziduală au întotdeauna nivelul Tg serice detectabil. De aceea, în prezent, definirea cea mai corectă a unei ablații de succes se face prin două rezultate asociate: Tg serică nedetectabilă deși nivelul TSH este înalt, asociat cu ecografia cervicală normală.

- 5. Stimularea cu TSH** crește producția de Tg din celulele tiroidiene reziduale. Un nivel înalt de TSH (peste 30 mUI/l) se obține prin cele 2 metode amintite anterior.

6. Alte proceduri imagistice: CT cervical și pulmonar și RMN osos și cerebral pot detecta metastaze. Scintigrafia osoasă are sensibilitate redusă. PET cu fluorodezoxiglucoză scan este rar indicată pentru acești pacienți, de regulă când captarea iodului este negativă, iar Tg serică este înaltă.

Intervale de urmărire după tratamentul inițial
 ALGORITMUL DE URMĂRIRE POST TRATAMENT INIȚIAL este prezentat în figura următoare



Managementul subiecților cu boală recurentă sau metastatică

* Pentru recidive locale sau generale: reintervenție chirurgicală, radioiodoterapie ^{131}I , dacă ablația completă e imposibilă – radioterapie externă supravoltată.

* Pentru metastaze la distanță:

- pulmonare

- captante pe ^{131}I – 3,7-7,7 GBq (100-200 mCi) la fiecare 4-8 luni în primii 2 ani apoi la intervale mai mari
- monitorizare internă prin WBS și tiroglobulină
- nu există doze maxime cumulative stabilite pentru acest tratament
- asocierea cu litium utilă pentru facilitarea acumulării și retenției iodului radioactiv

- osoase. Se tratează chirurgical, cu administrare de iod radioactiv dacă sunt captante. Alte posibilități : iradiere externă, bisfosfonați.

- cerebrale

- rezecție chirurgicală
- iradiere externă dacă nu captează iodul.

Terapia cancerului tiroidian nediferențiat – anaplastic

Este derivat din epiteliul folicular, probabil după a lungă perioadă de evoluția a unei forme diferențiate care pierde capacitatea de a capta iodul și de a răspunde la supresia cu tioxină, conservând numai capacitatea de proliferare și invazie.

Cea mai mare parte din cazuri au deja metastaze la momentul diagnosticului

Tratamentele sunt în cea mai mare a cazurilor paliative:

Radioterapia externă > 3600 cGy

Chimioterapia: scheme terapeutice

- cisplatină 40 mg/m² + etoposide 60 mg/m²+ peplomicina 5 mg cu administrare înainte de radioterapie
- doxorubicina 60 mg/m²+cisplatina 90 mg/m²+ bleomicina si flurouracil administrate înainte de aplicarea radioterapiei externe
- doxorubicina + paclitaxel

Terapiile de avangardă sunt:

- terapia genică pentru introducerea genei NIS sau a geensei supresoare p53
- terapia de țintire a anumitor gene, enzime sau receptori implicați în dezvoltare tumorii: inhibitori de protează, inhibitorii de receptor pentru VEGF

Acțiuni care trebuie să rezulte din aplicarea Consensului European

1. Devine obligatoriu pentru toți endocrinologii din teritoriu să urmeze un curs de ecografie endocrină (competență) și un curs practic de efectuare a puncției tiroidiene cu ac subțire. În cazul absenței acestor abilități consilierea practicienilor de a orienta bolnavii în centre spitalizate și renunțarea la conduita frecvent întâlnita de expectativă, și terapie cu hormoni tiroidieni

2. Dezvoltarea de noi centre pentru administrarea de iod radioactiv care ar putea fi utile atât pentru subiecții cu cancer tiroidian cât și pentru cei cu tiroxicoze sau guși nodulare compresive
3. Procurarea pentru toate centrele de hrTSH
4. Procurarea constantă de kit-uri IRMA de ultimă generație și stabilirea limitelor de vârf ale metodei
5. Redactarea prospectivă și retrospectivă a registrului național de cancer tiroidian
6. Finanțarea unui sistem de PC care să permită legătura constantă dintre centrele de endocrinologie – medicii endocrinologi din teritoriu și pacienți pentru asigurarea unei monitorizări corecte

Acest proiect este realizat prin adaptarea pentru România a ghidului Societății Europene de Endocrinologie:

Consensus Statement: European Consensus for the Management of Patients with Differential Thyroid Carcinoma of the Follicular Epithelium. European Journal of Endocrinology, 2006, 154: 787-803